

## 原 発 性 胆 汁 性 肝 硬 変 の 6 例

川崎医科大学 消化器内科

山本晋一郎, 古城 研二, 井手口清治  
大元 謙治, 斉藤 逸郎, 山本 亮輔  
大海 庸世, 日野 一成, 平 野 寛

(昭和61年7月5日受付)

### Primary Biliary Cirrhosis: Report of Six Cases

Shinichiro Yamamoto, Kenji Kojoh  
Seiji Ideguchi, Kenji Ohmoto  
Ithuro Saito, Ryosuke Yamamoto  
Tsuneyo Ohumi, Kazunari Hino  
and Yutaka Hirano

Division of Gastroenterology, Department of Medicine  
Kawasaki Medical School

(Accepted on July 5, 1986)

原発性胆汁性肝硬変(PBC)は中年女性に好発し, 小葉間胆管の破壊性の胆管炎で, 末期には門脈圧亢進症や肝不全により死亡する疾患であり, 本邦ではまれな疾患と考えられていた. われわれは過去2年間に6例のPBCを経験し, その臨床像, 組織像について述べた. 6例中3例は長期間慢性肝炎として治療されており, PBCの診断がなされていなかった. 無症候性のPBCの早期発見のためには, 中年女性, AIP,  $\gamma$ GTP等の胆道系酵素の増加,  $\gamma$ グロブリンの増加とIgMの測定が重要な鍵となることを強調した.

Primary biliary cirrhosis (PBC) is a form of intrahepatic disturbance of bile secretion affecting predominantly middle-aged women and with destruction and absence of interlobular and/or septal bile ducts. In the late stages, portal hypertension and hepatic failure may cause death. We experienced six cases of PBC during the past two years. Three of six cases were diagnosed as chronic hepatitis for a long time until the diagnosis of PBC was reached. The keys for the earlier diagnosis of asymptomatic PBC were middle-aged woman, abnormal elevation of biliary tract enzyme (AIP,  $\gamma$ GTP), increased  $\gamma$ -globulin and measurement of IgM.

Key Words ① Primary biliary cirrhosis ② Keys for diagnosis

#### は じ め に

原発性胆汁性肝硬変症(Primary biliary cirrhosis: PBC)は中年女性に好発し, 中等大の

小葉間胆管の破壊を特徴とする慢性肝内胆汁うっ滞症の代表的疾患であり, 近年抗ミトコンドリア抗体の測定が容易になったことから, 無症候性のものも多く発見されるようになった.

われわれもすでに1例報告したが,<sup>1),2)</sup>今回昭和58年10月から60年9月までの2年間に6例のPBC例を経験したので、診断の契機や合併症等について述べ、PBCの早期発見のポイントを明らかにした。また、治療についても若干言及する。

## 症 例

症例は Table 1 に示すように37歳から58歳(平均50歳)のすべて女性例6例である。主要な検査成績は Table 2 に示している。以下各症例について臨床経過 および その組織像を示す。

症例1: K. K. 48歳, 女性。

既往歴として17年前に妊娠腎, 7年前に子宮摘出術をうけ2年間女性ホルモン剤を服用していた。3年前に Raynaud 現象があった。昭和58年1月に集検にて $\gamma$ GTP 90 IU/l と異常値を指摘されたが放置していた。7月には近医にて

$\gamma$ GTP 272 IU/l と上昇したため入院し,  $\gamma$ GTP 以外に LAP, コレステロールの上昇があり, 抗ミトコンドリア抗体陽性を指摘され当科へ紹介され10月12日入院した。入院時現症では眼瞼黄色腫はないが, 甲状腺のびまん性腫大を認めた。肝は右季肋下1横指, 弾性軟, 圧痛(±)であった。入院時検査成績は Table 3 に示す。血沈の亢進, コレステロール,  $\gamma$ GTP の高値, IgM の増加, 抗ミトコンドリア抗体 (AMA) 陽性の他, 抗マイクログロブリン抗体は陽性で慢性甲状腺炎の合併がみられた。また, 乾燥症状と耳下腺腫脹があり, SS-A, SS-B 抗体は陰性であったが Sjögren 症候群の合併が考えられた。入院後経過は Figure 1 に示す。入院後 GPT 88 IU/l, GOT 62 IU/l,  $\gamma$ GTP 563 IU/l と肝機能の増悪がみられたため, 11月10日Dペニシラミン 200 mg/日の投与を行い, さらに12月はじめより, SNMC (強力ミノファゲン C) 100 ml/日の大量投与も併用した。肝機能は改善し IgM の低下もみられたが59年4月はじめ

Table 1. Clinical details of six cases of PBC experienced in our laboratory.

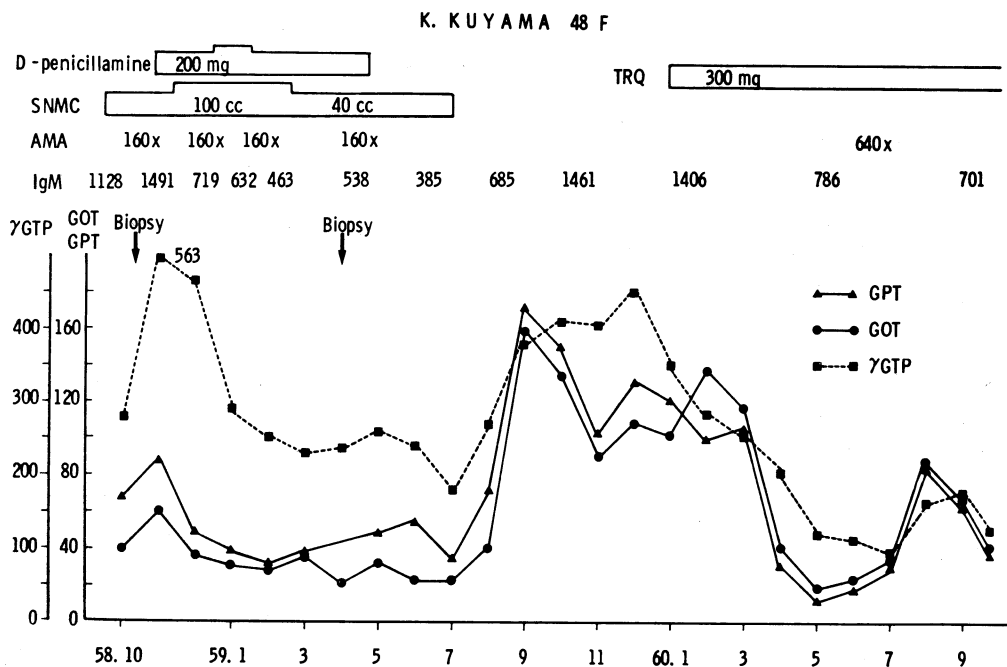
症 例	診 断 確 定	診 断 の 発 端	初 診 時 診 断	合 併 症
久 山 48F	58. 10	他院で AMA 陽性, $\gamma$ GTP 高値	肝 障 害 (58. 1)	Sjögren, 慢性甲状腺炎, Raynaud
佐 藤 54F	59. 5	肝 生 検	慢性肝炎 (55. 6)	な し
松 本 47F	59. 10	AlP, Chol, $\gamma$ GTP 高値	慢性肝炎 (58.10)	な し
土 井 56F	60. 1	他院で $\gamma$ GTP 高値	慢性肝炎 (38. 2)	Sjögren, 慢性甲状腺炎
深 川 37F	60. 7	黄色腫, AlP, Chol, $\gamma$ GTP 高値	急性肝炎 (59. 7)	な し
福 西 58F	60. 9	$\gamma$ -glb 増加	胆 石 症 (60. 8)	胆石症, 眼瞼腫瘍, 慢性脾炎

Table 2. Details of laboratory data of six cases.

	KUY 48F	SAT 54F	MAT 47F	DOI 56F	FUK 58F	FUK 37F
T. Bil (mg/dl)	0.4	1.5	1.1	0.5	0.6	1.7
AlP (IU/l)	46	367	519	100	124	357
$\gamma$ GTP (IU/l)	284	355	416	225	95	364
Chol (mg/dl)	317	301	273	194	156	392
GOT (IU/l)	40	99	72	75	47	57
GPT (IU/l)	68	123	74	143	67	67
IgM (mg/dl)	1128	943	480	68	450	768
AMA	160×	1280×	160×	40×	640×	160×
ESR (mm/h)	89	85	40	25	57	45
Histological staging	I	III	II	I	III	III

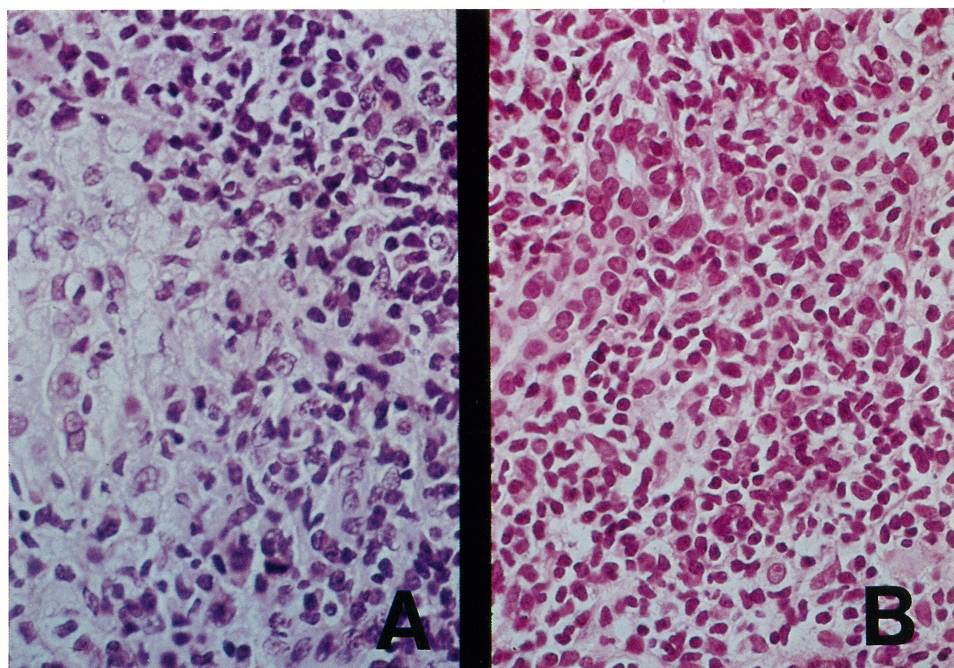
**Table 3.** Laboratory data of case 1 at the time of admission.

RBC	369×10 <sup>4</sup>	Serum protein	7.9 g/dl	T <sub>3</sub>	110 ng/dl
Hb	11.4 g/dl	alb	61.8%	T <sub>4</sub>	10.6 μg/dl
WBC	4600	α <sub>1</sub> -gl	2.0%	TSH	3.0 μU/ml
Plat	27.4×10 <sup>4</sup>	α <sub>2</sub> -gl	7.4%	Free T <sub>4</sub>	2.04 ng/dl
Urine	negative	β-gl	9.1%	Na	139 mEq/l
Stool	negative	γ-gl	19.4%	K	4.2 mEq/l
ESR	89 mm (1h)	IgG	1057 mg/dl	Cl	102 mEq/l
Blood sugar	84 mg/dl	IgA	224 mg/dl	Ca	4.3 mEq/l
Bil	0.4 mg/dl	IgM	1128 mg/dl	P	2.1 mEq/l
ALP	46 IU/l	HBsAg	(-)	AMA	160×
Chol	317 mg/dl	HBsAb	(+)	Anti-nuclear	16×
γGTP	284 IU/l	AFP	4 ng/ml	Anti-DNA	80×
LAP	129 IU/l	FFA	391 μEq/l	Anti-smooth muscle	20×
LDH	81 IU/l	Triglyceride	312 mg/dl	Anti-microsome	1600×
ChE	397 IU/l	Phospholipid	360 mg/dl	Anti-thyroglobulin	100×
GOT	40 IU/l	β-lipo	1158 mg/dl	LE test	(-)
GPT	68 IU/l	HDL-C	48.8 mg/dl	RA	(-)
Crn	0.9 mg/dl	R <sub>15</sub> ICG	5.4%	CRP	0.3 mg/dl
UrA	5.5 mg/dl	Serum Cu	126 μg/dl	CH <sub>50</sub>	50.1 U/ml

**Fig. 1.** Clinical course of case 1 after admission.

には軀幹に天疱瘡様皮膚病変<sup>3)</sup>を生じたためDペニシラミンは中止した。**Figure 2**は58年10月28日と59年4月16日肝生検像であるが、DペニシラミンとSNMC大量療法にて肝実質

細胞の脂肪変性、クーパー細胞の増生等の変化は改善がみられたものの、門脈域における胆管周囲の細胞浸潤は明らかな改善がみられなかった。患者は59年6月15日に退院、その後肝機能



**Fig. 2.** The first liver biopsy of case 1 (A) on 10/28/'83 and the second liver biopsy (B) on 4/10/'84. (HE  $\times 200$ )

の増悪が再びみられたが、60年1月よりヒスチジン脱炭酸酵素阻害剤トリトカリン (TRQ) の投与により肝機能の著明な改善がみられ現在に至っている。

#### 症例2：A. S. 54歳，女性。

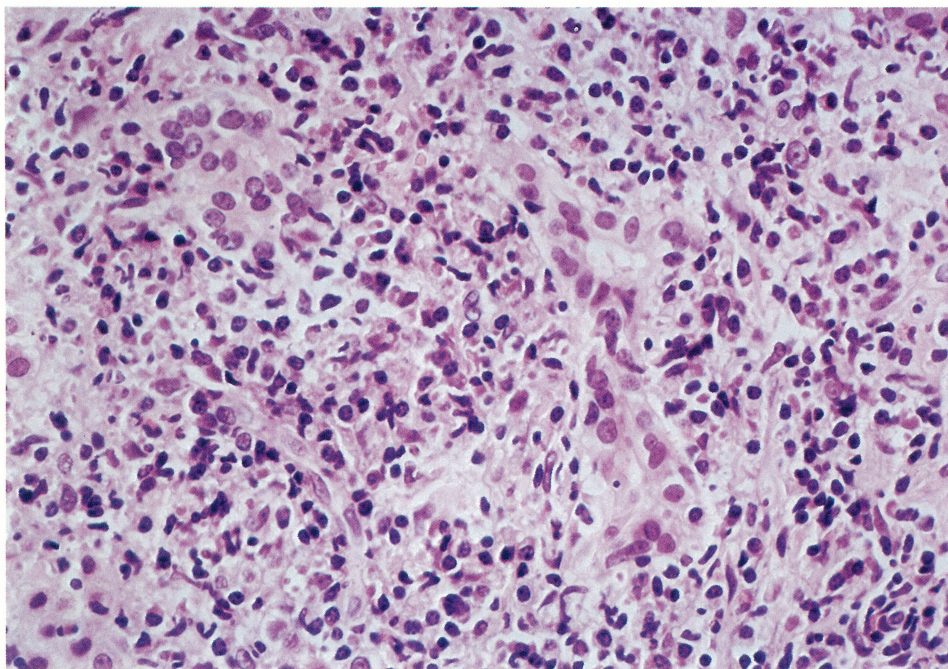
昭和55年11月17日 上腹部痛と肝障害のため当科外来へはじめて紹介された。この時 GPT 40 IU/l, GOT 32 IU/l, AIP 65 IU/l, Chol 143 mg/dl,  $\gamma$ GTP 71 IU/l,  $\gamma$ glb 27.5%であった。この時点では HBsAg (－) から非B型慢性肝炎と診断した。昭和57年5月13日，再度別の医師より外来紹介された。この時 GPT 62 IU/l, GOT 38 IU/l, AIP 177 IU/l, Chol 199 mg/dl,  $\gamma$ GTP 198 IU/l,  $\gamma$ glb 30.3%, Bil 1.0 mg/dl と増悪していた。同年6月4日より6月26日まで入院した。この時は肝生検を施行せず，慢性肝炎および肝血管腫の診断であった。その後，3ヵ月毎に当科外来へ定期的に紹介され受診していた。AIP,  $\gamma$ GTP は徐々に増悪し59年4月には AIP 421 IU/l,  $\gamma$ GTP 352 IU/l, Chol 293

mg/dl と増加していた。59年5月31日より9月15日まで2回目の入院となり，6月15日肝生検を施行した。病理部門よりの所見で PBC と診断された。**Figure 3** はその組織像で細胆管の破壊と細胞浸潤がみられた。この例は4年間も慢性肝炎として治療をうけ，AIP,  $\gamma$ GTP の高値が目立ってからも2年近く非B型慢性肝炎と考えられていた。

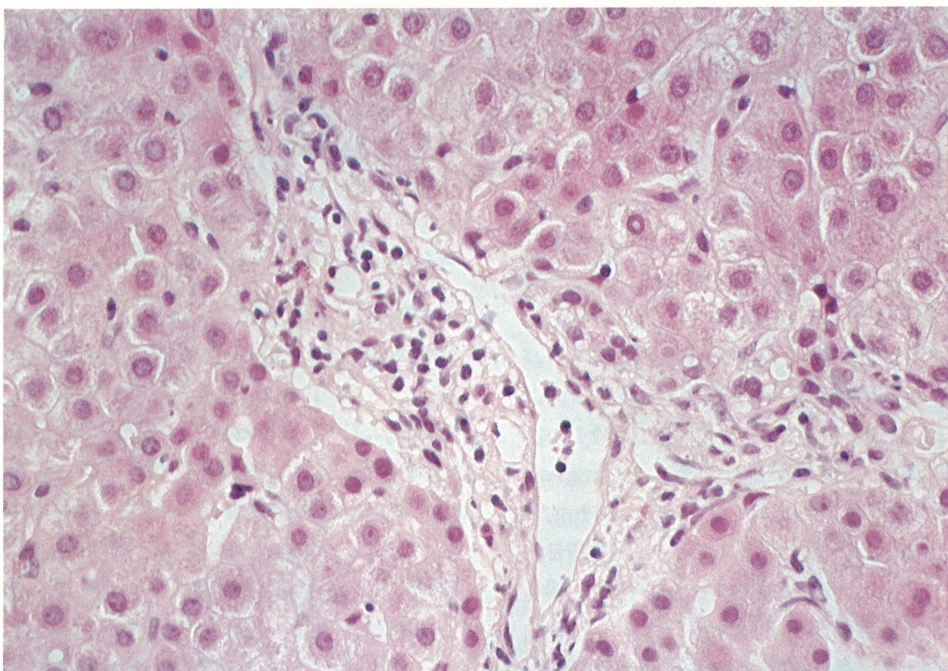
#### 症例3：E. M. 47歳，女性。

昭和58年9月13日，肝障害のため紹介され来院した。GPT 104 IU/l, GOT 103 IU/l, AIP 386 IU/l, Chol 275 mg/dl,  $\gamma$ GTP 232 IU/l, Bil 1.0 mg/dl,  $\gamma$ glb 19.3%, ICG 14.7%であった。また皮膚掻痒感もみられた。58年10月4日より59年1月14日まで入院し肝生検をうけた (**Fig. 4**)。慢性非活動性肝炎と診断し，退院後も外来にて月1～2回，通院治療を受けていた。この間も AIP,  $\gamma$ GTP は高値を持続していた。59年9月25日たまたま代診した医師により PBC を疑われ IgM 476 mg/dl, 抗ミトコンド



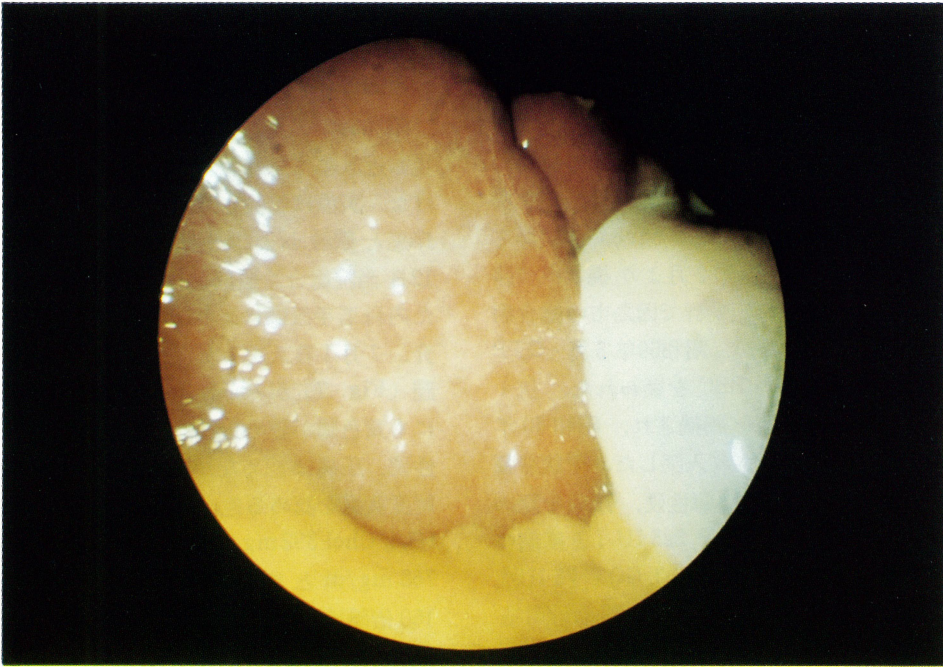


**Fig. 3.** Liver biopsy of case 2. Ductular proliferation and presence of lymphoid aggregates are noted. (HE×200)

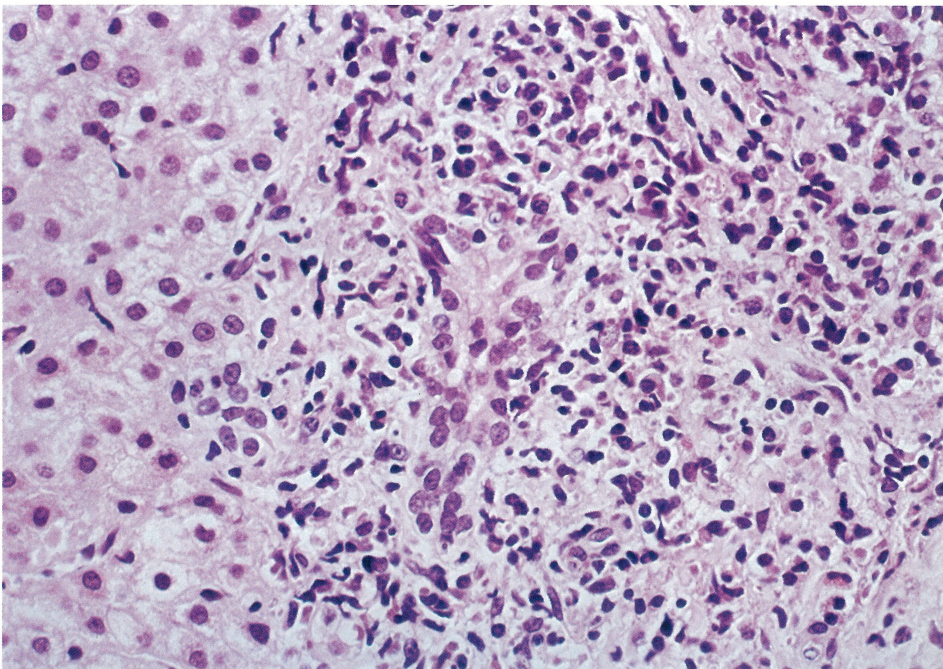


**Fig. 4.** Liver biopsy findings of case 3. Slight ductular proliferation is noted. (HE×200)





**Fig. 5.** Laparoscopic findings of case 4.



**Fig. 6.** Hepatic histology of case 4, showing damaged bile ductules surrounded by lymphoid cells and plasma cells. (HE  $\times 200$ )



リア抗体 160 倍陽性の結果を得た。肝生検所見も PBC と矛盾しないことが改めて検討され確認された。

**症例 4:** M. D. 56 歳, 女性。

33 年前に甲状腺腫の手術をうけ, 22 年前には肝障害を指摘され腹腔鏡検査にて慢性肝炎を指摘された。また 10 年前には Sjögren 症候群といわれている。昭和 56 年 7 月より橋本甲状腺炎, 狭心症, Sjögren 症候群で因島市の総合病院で治療を受けていたが, 昭和 59 年 5 月  $\gamma$ GTP 123 IU/l と高値のため PBC を疑われた。抗ミトコンドリア抗体陽性を指摘され, 昭和 60 年 1 月 17 日, 当科へ紹介され入院した。甲状腺腫の他, 肝は 2 横指触知し弾性硬, 圧痛を認めた。肝機能検査では  $\gamma$ GTP 225 IU/l と高値の他, ALP 100 IU/l, GPT 143 IU/l, GOT 75 IU/l, Bil 0.5 mg/dl であった。IgM は 68 mg/dl と上昇はなく, 抗ミトコンドリア抗体も 40 倍陽性であった。腹腔鏡 (Fig. 5) ではなだらかな肝表面の隆起と陥凹がみられ, 輪郭やや不鮮明な白色紋理を伴っていた。生検像 (Fig. 6) では

リンパ球の浸潤と胆管の破壊像がみられ PBC の I 期と診断された。

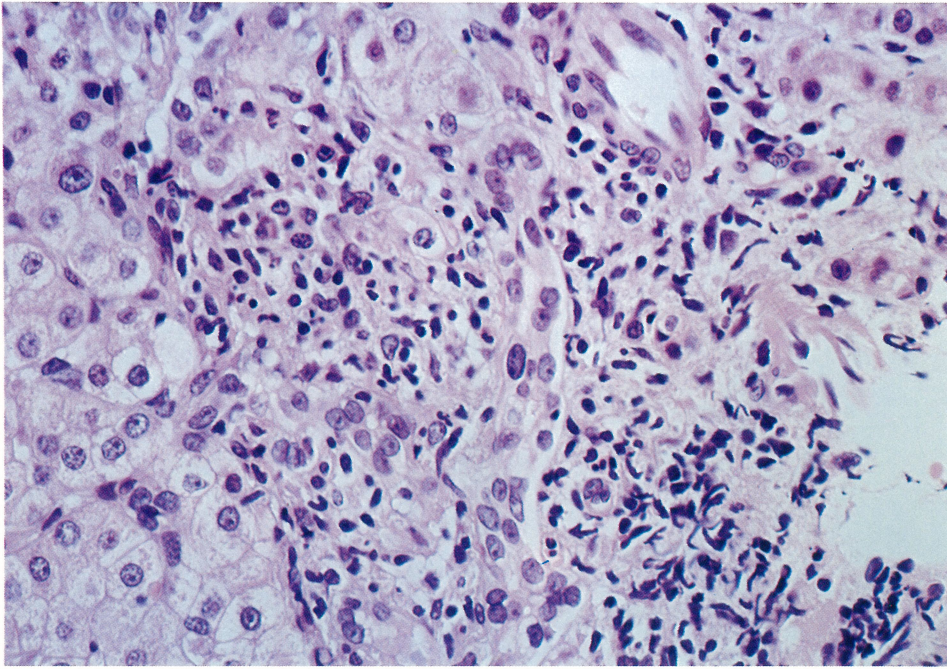
**症例 5:** T. F. 37 歳, 女性。

昭和 59 年 7 月, 全身倦怠感, 発熱, 黄疸が出現し近医にて急性肝炎と診断され入院治療を受けた。黄疸は軽快したが昭和 60 年 2 月頃より掻痒感と眠瞋 および手掌に黄色腫が出現し 6 月 12 日 当院総合診療部を受診した。当日診察した内科若手医師により PBC を疑われ内科へ紹介。7 月 1 日入院した。両側内眼角部には黄色腫 (Fig. 7) がみられ他に, 手掌, 肘部, 大腿にも黄色腫が認められた。肝は 2 横指触知し弾性硬, 圧痛は認めなかった。Bil 1.7 mg/dl と軽度黄疸を認める他, ALP 357 IU/l,  $\gamma$ GTP 364 IU/l, Chol 392 mg/dl と高値であった。IgM は 768 mg/dl と増加し抗ミトコンドリア抗体は 160 倍陽性であった。腹腔鏡では表面平滑であったが赤色パッチ, 白色紋理等 PBC 特有の変化<sup>4)</sup>がみられた。肝組織像 (Fig. 8) では門脈域はリンパ球浸潤, 線維化, 細胆管の増生, 破壊像がみられ PBC II ~ III 期と診断された。

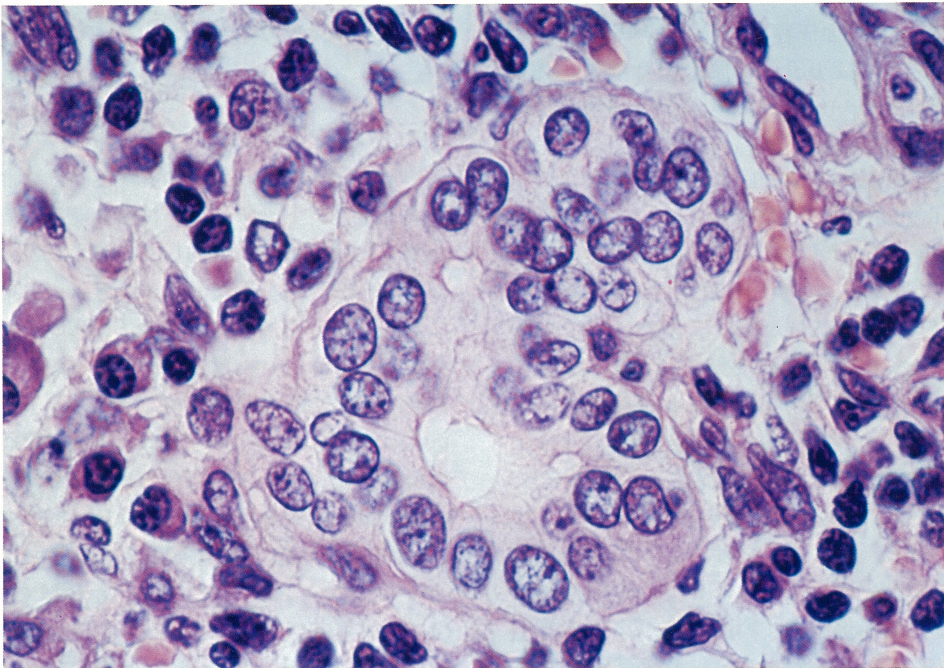


**Fig. 7.** Xanthoma is noted at the palpebra in case 5.





**Fig. 8.** Liver histology of case 5. (HE  $\times 200$ )



**Fig. 9.** Liver histology of case 6. Marked proliferation of bile duct epithelium and plasma cell infiltration are noted. (HE  $\times 1000$ )



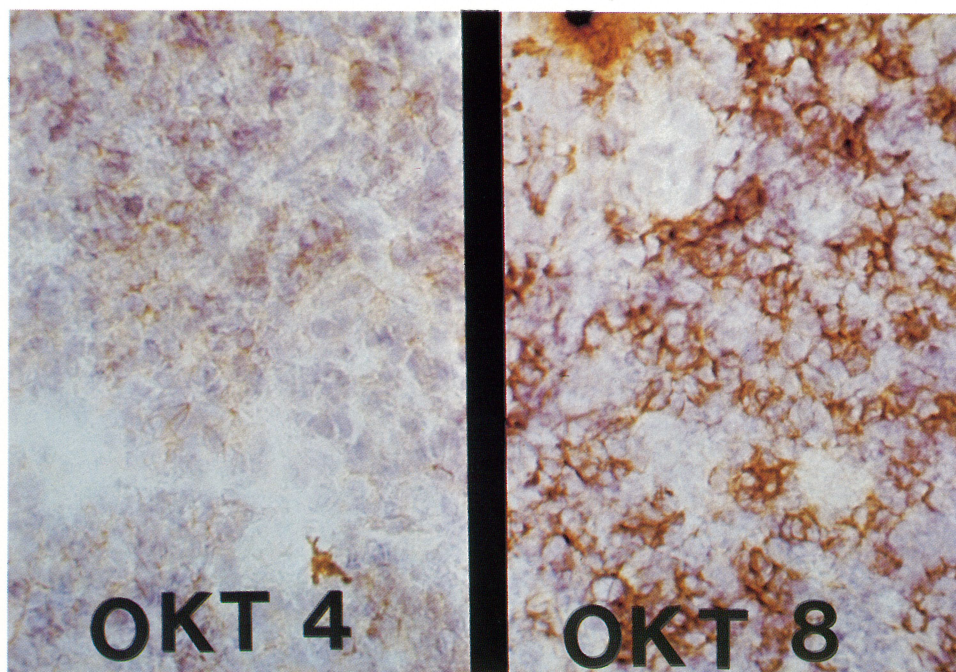


Fig. 10. Immunological staining of lymphocyte subset in the liver specimen of case 6. OKT 8 shows positive staining.

**症例 6:** Y. F. 58歳, 女性.

3年前より高血圧症のため降圧剤を服用, 昭和59年11月頃より食欲不振, 全身倦怠, 体重減少あり, 60年2月28日より4月13日まで当院総合診療部に入院. 胆石症と診断された. AIP 62 IU/l,  $\gamma$ GTP 19 IU/l, GPT 34 IU/l, GOT 24 IU/l, A/G 0.90 で肝障害については腹部エコー上慢性肝炎が疑われた. 60年6月上腹部痛あり, 7月8日より9月1日まで胆石手術のため消化器外科へ入院した. 入院時検査で AIP 124 IU/l の他,  $\gamma$ glob 45.2% と極めて高値のため内科医より PBC の可能性を指摘. IgM 450 mg/dl と高値であったため胆石手術時肝生検を施行, 連続切片による検索にて典型的な PBC 像 (Fig. 9) であった. また抗ミトコンドリア抗体は 640 倍と強陽性を示した. 肝組織内浸潤リンパ球のリンパ球サブセットの検討では OKT 8 細胞が優位で (Fig. 10), OKT 4 細胞はほとんど染まらなかった. 本症例はさらに脾, 涙腺, 顎下腺の腫大がみられ各々の組織像でも, 形質細胞, リンパ球, 好酸球の強い浸潤

を伴い, 肝でみられたと同様の腺管破壊像を認めた. これらの所見は別に報告する予定である.

### 考 察

PBC は本邦では従来まれな疾患とされてきたが近年抗ミトコンドリア抗体の測定が容易となりその症例報告は増加している. 1982年には177例の PBC の全国集計<sup>5)</sup> がなされ, この疾患に対する関心が深まってきた. PBC 診断の基準<sup>6)</sup> として, (1) 小葉間胆管ないし隔壁胆管に慢性非化膿性破壊性胆管炎 (chronic nonsuppurative destructive cholangitis: CNSDC) の所見がある. (2) 抗糸粒体抗体 (antimitochondrial antibody: AMA) 陽性であること. (3) 血沈の促進, 胆道系酵素 (AIP,  $\gamma$ GTP, LAP), 総コレステロールの増加, IgM の上昇. (4) 皮膚掻痒感, 黄疸, 肝腫大, 黄色腫を認め中年の女性に好発. (5) Sjögren 症候群, 慢性甲状腺炎, リウマチ様関節炎などの自己免疫疾患の合併がある, 等により特徴づけられている.

皮膚掻痒感、黄疸などの症状のあるものを症候性 PBC (symptomatic PBC) と呼び、これらの症状を伴わない PBC を無症候性 PBC (asymptomatic PBC) と呼んで区別する。佐々木らの統計<sup>5)</sup> では症候性 PBC が177例中112例(63.3%) に対し無症候性 PBC は65例(36.7%) であった。一方海外では James ら<sup>7)</sup> は93例中45例(48.3%) が無症候性 PBC であったと報告している。今回報告した6例中2例のみが症候性 PBC であり4例(66.7%) は無症候性 PBC と考えられた。6例のうち症例2, 3, 4は AIP や  $\gamma$ GTP が高値であったにもかかわらず長期間慢性肝炎として治療を受けていた。これに対し症例1, 5, 6は  $\gamma$ GTP や  $\gamma$ glb の高値から PBC を疑い AMA や肝生検の結果確診されるに至っている。このことは PBC に対する認識の有無によって診断を早期にしうるか否かが決まることを示唆している。すなわち中年女性の肝障害患者で  $\gamma$ GTP や AIP が高値を示し、 $\gamma$ glb の高値がみられたら PBC の可能性をまず考え、IgM, AMA のチェックを必ず行うことが PBC の早期発見に重要であり、また無症候性 PBC を見出しうるもっとも確実な方法であると思われる。

PBC に合併する疾患<sup>8)</sup> としてもっとも頻度が多く欧米では70%以上、本邦でも20%以上の頻度とされているものが Sjögren 症候群である。すなわち乾燥性角結膜炎、口内乾燥、慢性関節リウマチを伴う自己免疫疾患である。わ

れわれの報告した6例中、症例1, 4および6は Sjögren 症候群を合併していると考えられ、6例中3例(50%) にみられた。その他腓障害、慢性甲状腺炎、リウマチ様関節炎、潰瘍性大腸炎、皮膚筋炎、CRST 症候群、胆石症、骨軟化症、骨粗鬆症、尿細管性アシドーシス、糖尿病、肝細胞癌の合併等がみられる<sup>5), 8)-11)</sup> といわれている。

PBC の治療については D ペニシラミン、ステロイド、アザチオプリン、血漿交換療法等が知られている<sup>12)</sup> がいずれも決定的な効果はなく依然有効な治療法はないという現状である。予後は一般に悪く平均4.3年<sup>5)</sup> といわれているが、無症候性 PBC についてはほとんど病気の進行がないものもあり予後の良い PBC 例もある<sup>13)</sup> ことが知られてきた。

## ま と め

昭和58年10月より60年9月までの2年間に6例の PBC 例を経験した。これらの症例につき診断の契機を振り返り、PBC の早期診断にはこの疾患について認識のあることおよび検査成績上診断のポイントとなる点について述べた。また合併症、治療等について文献的考察を加えた。

本論文の要旨は第44回日本消化器病学会中国四国地方会(昭和60年12月、広島)にて発表した。

## 文 献

- 1) 山本晋一郎, 内藤紘彦, 山下佐知子, 大橋勝彦, 平野 寛: 抗ミトコンドリア抗体陽性を示したアノプラーレによると思われる肝内胆汁うっ滞の1例. 日消誌 74: 1561—1566, 1977
- 2) 山下佐知子, 山本晋一郎, 日野一成, 福嶋啓祐, 大橋勝彦, 平野 寛: 経口避妊薬との関連が示唆された原発性胆汁性肝硬変症の1例. 川崎医学会誌 8: 186—191, 1982
- 3) 大田知子, 荒川雅美, 稲垣安紀, 中川昌次郎, 植木宏明, 山本晋一郎: D ペニシラミン服用中の原発性胆汁性肝硬変患者に生じた天疱瘡様皮膚病変. 西日皮膚 47: 1026—1031, 1985
- 4) 川村 正, 市田文弘: 原発性胆汁性肝硬変. 肝胆脾 8: 107—115, 1984
- 5) 佐々木 博, 井上恭一, 樋口清博, 柴田 貢, 市田文弘, 黒木哲夫, 山本祐夫: 原発性胆汁性肝硬変の全国統計. 肝胆脾 4: 171—178, 1982
- 6) 井上恭一, 樋口清博, 佐々木 博: 原発性胆汁性肝硬変の診断基準と問題点. 肝胆脾 7: 185—190, 1983
- 7) James, O., Macklon, A. F. and Watson, A. J.: Primary biliary cirrhosis: a revised clinical spectrum. Lancet I: 1278—1281, 1981

- 8) 加登康洋, 宮森弘年, 登谷大修, 鵜浦雅志, 田中延善, 小林健一, 服部 信: 原発性胆汁性肝硬変の他臓器症状について. 肝胆脾 7: 245—250, 1983
- 9) 森本日出雄, 加登康洋, 石田陽一, 鵜浦雅志, 澤武紀雄, 小林健一, 服部 信, 中沼安二, 西出啓二郎: 原発性胆汁性肝硬変, 慢性肝炎を合併した潰瘍性大腸炎の1例. 日消誌 81: 117—120, 1984
- 10) 森山光彦, 池田裕子, 安田守秀, 本橋 隆, 鎌田裕十郎, 大藤紘一, 石塚英男, 金田春雄, 松尾 裕, 本田利男, 西山千秋: CRST 症候群を合併した原発性胆汁性肝硬変症の1例. 日消誌 82: 1398—1401, 1985
- 11) 栄枝弘司, 西原利治, 藤川正直, 前田 隆, 大西三朗, 伊藤憲一, 弘井 誠, 森本利昭, 円山英昭, 原 弘, 園部 宏: 肝細胞癌を伴った原発性胆汁性肝硬変の一例. 肝臓 27: 497—503, 1986
- 12) 太田康幸, 山下善正: 原発性胆汁性肝硬変の治療. 肝胆脾 7: 259—267, 1983
- 13) 市田文弘: 原発性胆汁性肝硬変の臨床. 第72回日本消化器病学会総会会長講演. 日消誌 83 (臨時増刊): 393—394, 1986